



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA

**“ASOCIACIÓN ENTRE ELEVACIÓN SÉRICA DE GAMMA-GLUTAMIL
TRANSPEPTIDASA Y RIESGO AUMENTADO DE EVENTO VASCULAR
CEREBRAL ISQUÉMICO EN POBLACIÓN MEXICANA”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADA POR
JONATHAN VILLANUEVA DOMINGUEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS

DR. CARLOS ALBERTO LOZADA PEREZ
DR. SAUL HUERTA RAMIREZ
DRA. DALILA HUERTA VARGAS

- 2018 -

CIUDAD DE MÉXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**“ASOCIACIÓN ENTRE ELEVACIÓN SÉRICA DE GAMMA-GLUTAMIL
TRANSEPTIDASA Y RIESGO AUMENTADO DE EVENTO VASCULAR
CEREBRAL ISQUÉMICO EN POBLACIÓN MEXICANA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADA POR
JONATHAN VILLANUEVA DOMÍNGUEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS

DR. CARLOS ALBERTO LOZADA PÉREZ
DR. SAÚL HUERTA RAMÍREZ
DRA. DALILA HUERTA VARGAS

- 2018 -

**“ASOCIACIÓN ENTRE ELEVACIÓN SÉRICA DE GAMMA-GLUTAMIL
TRANSPEPTIDASA Y RIESGO AUMENTADO DE EVENTO VASCULAR
CEREBRAL ISQUÉMICO EN POBLACIÓN MEXICANA”**

AUTOR. Jonathan Villanueva Domínguez

Vo.Bo.
DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

Vo.Bo.
DR. FEDERICO LAZCANO RAMÍREZ



SECRETARIA DE SALUD
SEDESA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**"ASOCIACIÓN ENTRE ELEVACIÓN SÉRICA DE GAMMA-GLUTAMIL
TRANSPEPTIDASA Y RIESGO AUMENTADO DE EVENTO VASCULAR
CEREBRAL ISQUÉMICO EN POBLACIÓN MEXICANA"**

Vo. Bo.
Dr. Carlos Alberto Lozada Pérez



Director de Tesis
Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna sede Hospital General Xoco

Vo. Bo.
Dra. Dalila Huerta Vargas



Directora de Tesis
Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna sede Hospital General Ticomán

Vo. Bo.
Dr. Saul Huerta Ramirez



Director de Tesis
Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna sede Hospital General Ticomán

**“ASOCIACIÓN ENTRE ELEVACIÓN SÉRICA DE GAMMA-GLUTAMIL
TRANSPEPTIDASA Y RIESGO AUMENTADO DE EVENTO VASCULAR
CEREBRAL ISQUÉMICO EN POBLACIÓN MEXICANA”**

Vo. Bo.
Dr. Carlos Alberto Lozada Pérez

Director de Tesis
Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna sede Hospital General Xoco

Vo. Bo.
Dra. Dalila Huerta Vargas

Directora de Tesis
Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna sede Hospital General Ticomán

Vo. Bo.
Dr. Saul Huerta Ramírez

Director de Tesis
Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna sede Hospital General Ticomán

DEDICATORIA

A MIS PADRES, POR APOYARME EN TODO DESDE EL PRINCIPIO.

A MIS HERMANOS POR SER UN SOPORTE EN TODO MOMENTO Y DARME UN BUEN EJEMPLO.

A MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA, HERMANOS DE VIDA.

A MIS ADSCRITOS QUE ME INSTRUYERON Y ME FORMARON COMO EL MÉDICO QUE HOY SOY.

INDICE

1. Resumen	
2. Introducción	1
3. Material y métodos.....	7
4. Resultados	13
5. Discusión	18
6. Conclusiones	19
7. Recomendaciones	20
8. Referencias bibliográficas	21

1. INTRODUCCIÓN

La gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) sérica es comúnmente utilizada como un marcador diagnóstico de disfunción hepática, sobre todo en el contexto del abuso en el consumo de alcohol. (1).

La GGT se localiza en la superficie externa de la mayoría de las células y es responsable del catabolismo de glutatión por hidrólisis de su enlace de "Gamma-glutamyl" entre glutamato y cisteína, esta reacción produce fragmentos de cisteinil-glicina, que se introducen al medio intracelular por la acción de dipeptidasas localizadas en las membranas, y posteriormente, sus productos son utilizados como precursores para la resíntesis de glutatión. (1).

Así pues, la GGT media el metabolismo intracelular de glutatión extracelular que es un componente importante de los mecanismos antioxidantes. El glutatión se produce durante los procesos metabólicos normales y desempeña un papel importante en la protección de las células contra el estrés oxidativo (1), por lo que podemos afirmar que de acuerdo a la evidencia actual, la GGT puede jugar un rol importante en la patogénesis de la aterosclerosis, debido además a que se ha detectado un aumento en la actividad de GGT en el interior de las placas ateromatosas a nivel carotideo y coronario (2).

Además los residuos cisteinil-glicina, derivados de la hidrólisis del glutatión realizada por GGT, han sido involucrados en la producción de especies reactivas de oxígeno, en una reacción dependiente de hierro y dicho sustrato se obtiene de los eritrocitos circulantes. (3). También se ha encontrado que dichos residuos estimulan la oxidación de lipoproteínas de baja densidad in vitro (2). Estos hechos nos brindan bases para sustentar la hipótesis de que la GGT tiene una participación directa en los procesos oxidativos, en el contexto de la aterosclerosis, y por dicha razón, tiene un importante papel fisiopatológico para la aparición de eventos cardiovasculares. Estudios prospectivos han encontrado que el valor sérico de GGT son útiles como predictores de mortalidad cardiovascular o de incidencia de infarto agudo al miocardio, especialmente en pacientes con una aterosclerosis coronaria establecida o episodios de infarto agudo al miocardio previos. (1, 5).

El estudio MONICA (Monitoring trends and determinants on cardiovascular diseases), fué un estudio prospectivo de seguimiento, realizado en 1,878 hombres alemanes de 25-64 años de edad al inicio del estudio, excluyendo a personas con antecedente de infarto agudo al miocardio o síntomas de angina estable. Se inicio el seguimiento en 1985 y persistió hasta el año 2002, detectando un total de 150 eventos coronarios agudos durante dicho periodo de tiempo, los niveles de GGT sérica al inicio del seguimiento tuvo una correlación positiva con la incidencia de eventos coronarios agudos y muerte cardiovascular, en comparación con los sujetos que no presentaron eventos coronarios. (GGT 28.4 +/- 2 U/L vs GGT 22.4 +/- 2.1 U/L, $p= 0.00002$). Además se pudo observar que la GGT tiene una correlación positiva con otros factores de riesgo cardiovascular. La conclusión de dicho estudio es que la GGT es un fuerte predictor de eventos coronarios agudos en sujetos aparentemente sanos en la población general, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.(5).

Otro meta-análisis reportó una correlación positiva de los niveles séricos de GGT con enfermedad cardiovascular, tanto en hombres como en mujeres, independientemente del consumo de alcohol (6), sin embargo, en este respecto hay 2 estudios realizados en población asiática, que no encontraron dicha correlación en la población masculina (7, 8). No obstante, se debe considerar que la población asiática difiere de los caucásicos, en terminos de consumo de alcohol, ya que ambas etnias tienen hábitos etílicos diferentes, además de que hay una marcada diferencia en el metabolismo hepático de alcohol debido a polimorfismos en la enzima aldehído deshidrogenasa. Por otro lado, los valores séricos de GGT, han mostrado guardar una correlación positiva con eventos vasculares cerebrales en población asiática, más que en eventos coronarios.(9) Recientemente se realizó un meta-análisis en población japonesa (15,987 hombres y 25,053 mujeres de entre 40-79 años) tomados de siete estudios de cohorte, se realizó un seguimiento durante 8.7 años, documentándose un total de 701 muertes por enfermedad cardiovascular, desglosados: 314 muertes por evento vascular cerebral, 154 por infarto agudo al miocardio. Se realizó un análisis estadístico mediante regresión de Cox, ajustando edad, índice tabáquico, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, triglicéridos y colesterol sérico, ALT, AST y GGT séricos. Llegando a la conclusión de que en los pacientes no consumidores de alcohol tuvieron los siguientes hazard ratio: *Varones*: Evento vascular cerebral: HR 1.89 (1.00-3.58), infarto agudo al miocardio: HR 1.04 (0.57-1.9), mortalidad cardiovascular total. HR 1.43 (1.04-1.96).

Mujeres: Evento vascular cerebral HR 1.28 (1.06-1.54), infarto agudo al miocardio: HR 1.81 (1.34 – 2.44) y mortalidad cardiovascular total: HR 1.3 (1.14-1.49). con un intervalo de confianza 95%. (9)

Adicionalmente a lo ya descrito, hay estudios basados en la población, en los que después de la exclusión del consumo de alcohol, se ha demostrado una correlación positiva entre los niveles más altos de GGT y la edad avanzada, el sexo masculino, el aumento de índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, el sedentarismo, la hipertensión, taquicardia, hiperglucemia, aumento de LDL-colesterol, y la disminución de los niveles de colesterol HDL, hipertrigliceridemia, la menopausia, y el uso de anticonceptivos orales (8,10).

En las condiciones que dan lugar a estrés celular, los niveles intracelulares de glutatión disminuyen. La disminución de los niveles de glutatión intracelulares inducen la síntesis de la enzima GGT a fin de mantener los niveles preexistentes de glutatión. El aumento del estrés oxidativo aumenta la exigencia de glutatión. En presencia de cantidades insuficientes de glutatión, el estrés oxidativo ejerce efectos más nocivos,. Predisponiendo a eventos cardiovasculares adversos, entre ellos, el evento vascular cerebral (11,12,13).

Independiente del consumo de alcohol y la presencia de una patología , el papel predictivo de la actividad GGT en el desarrollo de nuevos casos de diabetes, la hipertensión y el accidente cerebrovascular isquémico se ha establecido (13-17).

El estudio “Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program” (VHM&PP) llevado a cabo por Ruttmann et al. en Austria es el estudio prospectivo de mayor escala realizado hasta la fecha [13]. Este estudio epidemiológico ha investigado la asociación entre la GGT y la mortalidad cardiovascular. En este estudio se encontró una asociación independiente pero significativa entre los niveles de GGT y la mortalidad cardiovascular en cohortes de ambos sexos. En la cohorte de pacientes de sexo masculino, una correlación significativa entre la GGT y la enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico estaba presente. En el mismo estudio, se observó la correlación entre la GGT y la enfermedad cardiovascular, pero una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de GGT y accidente cerebrovascular (tanto hemorrágico e isquémico tipos) no pudo ser detectado. Además, la importancia pronóstica de la GGT se observó de manera más prominente en pacientes menores de 60 años de edad. (18).

Un estudio epidemiológico prospectivo multicéntrico (CARDIA, "The Coronary Artery Risk Development in Young Adults) investigó 5,115 individuos con edades comprendidas entre 17 y 35 años. CARDIA reveló correlaciones entre los niveles normales de GGT, la diabetes y la hipertensión. Los investigadores también informaron el papel potencial del estrés oxidativo como un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus e hipertensión y concluyeron que la GGT es un predictor temprano, con una buena sensibilidad de estrés oxidativo. (19).

Una vez mencionado estos antecedentes, pareciera contundente la evidencia acerca de la patogenia que involucra la elevación sérica de GGT en la fisiopatogenia del estrés oxidativo y la aparición de efectos adversos, sin embargo, también hay estudios en los cuales no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con o sin diabetes; sin embargo, un aumento significativo en los niveles de GGT se observaron en los pacientes hipertensos. Además se detectaron significativamente más altos niveles de GGT en pacientes con aumento de los niveles de LDL-colesterol y triglicéridos. (20)

También se puede citar un estudio en el cual se demuestra que los niveles séricos de GGT fueron mayores, de forma estadísticamente significativa en el grupo de accidente cerebrovascular isquémico con relación al grupo control. Sin embargo la distribución de valores elevados de GGT en los grupos de pacientes femeninos y masculinos no difirió significativamente (20).

D'Ambrosio et al. informaron que los niveles séricos aumentados de GGT predicen el deterioro funcional en los adultos de edad avanzada después del accidente cerebrovascular isquémico (21), lo cual le brinda a la GGT un papel no solo predictivo, si no también pronóstico.

Korantzopoulos et al. También encontró correlación positiva entre la cantidad de GGT del suero y el accidente cerebrovascular isquémico agudo no embólico en los sujetos de edad avanzada (22).

En síntesis, el aumento de los niveles de GGT en pacientes con EVC isquémico en relación con el grupo de control refuerzan la relación de GGT con la inflamación sistémica y estrés oxidativo. La detección de niveles relativamente altos de GGT en pacientes con EVC isquémicos e hipertensión, aumento de

colesterol LDL, hipertrigliceridemia indica la presencia de una correlación positiva entre los niveles de GGT, estrés oxidativo, y la inflamación. (20)

De forma adicional, se ha podido comprobar que las variaciones en la elevación de GGT, en el contexto de evento vascular cerebral isquémico también es variable de acuerdo al territorio circulatorio afectado, siendo mayor cuando se afecta de manera parcial la circulación anterior, mostrando una elevación intermedia cuando se involucra la circulación posterior, y por último siendo la elevación de menor magnitud en el caso de los infartos lacunares. (20).

Llegando a este punto, es necesario aclarar que los puntos de corte para considerar elevación sérica de GGT como factor de riesgo cardiovascular son diferentes (16 U/L para hombres y 9 U/L para mujeres, en la mayoría de los estudios), en comparación a los valores de GGT considerados en el contexto de las hepatopatías.

Cabe resaltar que no se han realizado estudios para evaluar esta asociación en población mexicana, y de hecho tampoco en población latina, por lo que existe un gran campo de oportunidad en este respecto. Una vez que se realice este estudio, se podrá evaluar si dicha relación se conserva en nuestra población y como difiere de los estudios que ya están existentes en población asiática, europea y norteamericana.

Se debe considerar que la GGT es un biomarcador relativamente accesible en la mayoría de los hospitales y centros clínicos, por lo que una vez que se encuentre validado por las guías clínicas de prevención cardiovascular, podría utilizarse como marcador de tamizaje para valorar el grado de estrés oxidativo o riesgo de presentar eventos cardiovasculares en nuestra población, y de manera adicional, una vez presentado el evento adverso (en este caso particular, evento vascular isquémico) se puede afirmar, de acuerdo a la evidencia disponible hasta este momento que también tiene un valor pronóstico, , por lo que el horizonte de este tema es prometedor.

Hipótesis alterna (Ha)

La elevación sérica de gamma glutamil transpeptidasa (>16 U/L en hombres y 9 U/L en mujeres) tiene una asociación positiva con un riesgo elevado de evento vascular cerebral tipo isquémico, en población mexicana.

Hipótesis nula (H0).

La elevación sérica de gamma glutamil transpeptidasa (>16 U/L en hombres y 9 U/L en mujeres) **NO** se asocia con un riesgo elevado de evento vascular cerebral tipo isquémico, en población mexicana.

OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO: Evaluar la asociación entre elevación sérica de gamma glutamil transpeptidasa y la incidencia de evento vascular cerebral isquémico en la población mexicana, atendidos en el servicio de Medicina Interna en los Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México

OBJETIVOS ESPECÍFICOS. Identificar pacientes con evento vascular cerebral isquémico.

1. Establecer la asociación entre elevación sérica de gamma glutamil transpeptidasa y la presencia y/o severidad de la isquemia cerebral en estos pacientes.
2. Estimar la correlación entre los eventos cerebrales isquémicos y distintos valores de corte para gamma glutamil transpeptidasa.
3. Pronosticar la severidad y/o mortalidad, de acuerdo a los valores iniciales de gamma glutamil transpeptidasa para aprobar su utilidad como marcador pronóstico.
4. Determinar la independencia de la asociación encontrada, mediante el ajuste por variables potencialmente confusoras.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Características metodológicas: Área clínica

Diseño: Observacional, transversal, analítico, retrospectivo.

Tipo de universo: Finito

Tipo de muestreo: Por conveniencia

El universo de estudio fueron pacientes hombres y mujeres entre 18 a 80 años, que ingresan bajo el diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico, corroborado por tomografía simple/contrastada de cráneo y/o resonancia magnética simple/contrastada de cráneo al servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, Hospital General de Xoco y Hospital General de Tláhuac de mayo de 2016 a julio de 2017, de acuerdo a los siguientes criterios.

Criterios de inclusión.

- Hombres y mujeres entre 18 a 80 años.
- Diagnóstico de evento vascular cerebral tipo isquémico corroborado por tomografía y/o resonancia magnética de cráneo.
- Contar con determinación de gamma glutamil transpeptidasa durante las primeras 24 horas de iniciado la sintomatología del evento isquémico.
- Escala de Child-Pugh a su ingreso correspondiente "A"

Criterios de exclusión

- Presencia de evento vascular cerebral hemorrágico
- Ausencia de estudio de imagen que corrobore isquemia cerebral.
- Diagnóstico previo de enfermedad renal crónica KDOQI 5
- Presencia de insuficiencia hepática Child Pugh "B" o "C" a su ingreso
- Consumo regular de alcohol (consumo mayor a 50 gramos de alcohol, por más de 3 días por semana)
- Presencia de patología de la vía biliar intra o extrahepática

Criterios de Eliminación

- Datos insuficientes para un adecuado análisis.

Definición de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICION	CALIFICACIÓN
Evento vascular cerebral (EVC)	Independiente	Detección de déficit neurológico agudo (menos de 24 horas), corroborado por estudio de imagen (tomografía de cráneo y/o resonancia magnética de cráneo).	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● Ausencia de EVC ● Presencia de EVC
GGT	Dependiente	Concentración de GGT, determinada enzimático, colorimétrico	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> ● Hombres 12-64 U/L ● Mujeres 9-36 U/L
FA	Dependiente	Concentración de FA, determinada enzimático, colorimétrico	Cuantitativa continua	40-190 mU/mL
ENFERMEDADES CRÓNICAS ADICIONALES	Independiente	Presencia y tipo de complicaciones crónicas (Diabetes Mellitus, hipertensión Arterial, dislipidemia, obesidad)	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● Ausencia/presencia ● Tipo de complicación
Perfil hepático (Fosfatasa alcalina, Transaminasas, bilirrubina total)	Dependiente	Determinación de concentraciones séricas de dichos componentes expresados en mg/dL	Cuantitativa continúa	<ul style="list-style-type: none"> ● De acuerdo al resultado de la determinación.
SEXO	Independiente	Apariencia que involucra los rasgos corporales y papel social masculino y femenino.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● Hombre / Mujer
EDAD	Dependiente	Tiempo (años) desde el nacimiento al momento actual	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> ● De acuerdo al resultado de la determinación.
Tabaquismo	Dependiente	Tiempo (años) desde el inicio del consumo al momento actual, expresado mediante relación: índice tabáquico.	Cualitativa nominal Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> ● Ausencia/presencia ● Índice tabáquico
Alcoholismo	Dependiente	Tiempo (años) desde el nacimiento al momento actual	Cualitativa nominal Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> ● Ausencia/presencia ● Años de consumo
TOAST	Dependiente	Escala de clasificación de EVC de acuerdo a etiología	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> I. Aterotrombótico II. Cardioembólico III. Lacunar IV. Causa no habitual V. Indeterminada

Procedimiento para recolección de datos

Después de obtener la autorización del Comité de Ética Institucional, se reclutará pacientes a pacientes con el diagnóstico de evento vascular cerebral en los servicios de urgencias, terapia intensiva y Medicina Interna, de acuerdo a los criterios de selección, durante el periodo de 2017. A estos pacientes, durante la rutina de laboratorio correspondiente al proceso diagnóstico se tomarán niveles séricos de GGT durante las primeras 24 hrs tras el ingreso. Se dará seguimiento y se complementarán estudios diagnósticos de acuerdo a los criterios de inclusión.

- a) Evento vascular cerebral. Tras la revisión del cuadro clínico y la obtención de estudio imagenológico se corrobora diagnóstico de EVC y se dará clasificación de acuerdo a la escala de TOAST.
- b) Determinación niveles séricos de GGT. El nivel de GGT sérica se determinará mediante kit de ensayo enzimático-colorimétrico, en el laboratorio clínico hospitalario correspondiente.
- c) Determinación de valores de: creatinina sérica, perfil hepático y perfil de lípidos. Mediante kit de ensayo enzimático-colorimétrico, en el laboratorio clínico hospitalario correspondiente.
- d) Estimación de asociación. Para estimar la asociación y correlación entre GGT y presencia de evento vascular cerebral se formarán grupos en base al nivel de GGT sérica. Entonces, se realizará el análisis estadístico para corroborar si existe asociación y si esta es estadísticamente significativa.

e) Para verificar la independencia de cualquier asociación encontrada, se ajustará por variables potencialmente confusoras. Se consideró diferencia estadísticamente significativa si $p < 0.05$. Para el análisis estadístico se usará el programa SPSS® versión 20 y STATA® versión 12.

Plan estadístico:

. Cálculo de la muestra

La prevalencia de elevación de GGT de acuerdo a valores de cohorte establecidos en poblaciones de riesgo y estudio de diseño similar de 20% (Karlson A, et al. 2010).

La diferencia entre el valor esperado de prevalencia y el error aceptable es 13%.

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.20 (1-0.20))}{(0.15)^2} \quad n = \frac{0.614}{0.0225} = 36.3$$

Análisis de asociación (riesgo relativo) y análisis de regresión logística multivariable, para evaluar los resultados después del ajuste con las variables potencialmente modificadoras de efecto. Diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$

Aspectos éticos y bioseguridad

Riesgo de la investigación: riesgo mínimo

Cobertura de aspectos éticos: No aplica

Medidas de seguridad: Todas las muestras obtenidas serán manejadas con el procedimiento señalado en los rubros de la Norma Oficial Mexicana para el manejo de biológicos infectocontagiosos.

Medidas de seguridad para los investigadores o personal participante: Se tomarán las medidas pertinentes de protección señaladas en la Norma Oficial Mexicana para el manejo y obtención de muestras biológicas infectocontagiosas.

2. RESULTADOS

Se analizaron 34 pacientes masculinos (55.26%) y 42 femeninos (44.74%), con una media de edad de 67.5 años (± 10.8 años), con un peso promedio de 71.8 Kg (± 11.7 kg), una talla promedio de 158.3 cm (± 9.2 cm). Y con mediciones bioquímicas: Colesterol sérico con una mediana de 184 mg/dL, colesterol de alta densidad (HDL) con promedio de 34 mg/dL (± 10.5 mg/dL), triglicéridos con una mediana de 152 mg/dL.

Se compararon los niveles de gamma-glutamil transpeptidasa en ambos grupos, que una vez graficado arrojó una distribución no normal, por lo que se utilizó U de Manwitney para el análisis estadístico, arrojando que los pacientes con EVC (casos) presentan en promedio 17.81 U/L de GGT más que los controles ajustado por la edad, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.038$, IC: 95% 1.04-34.57).

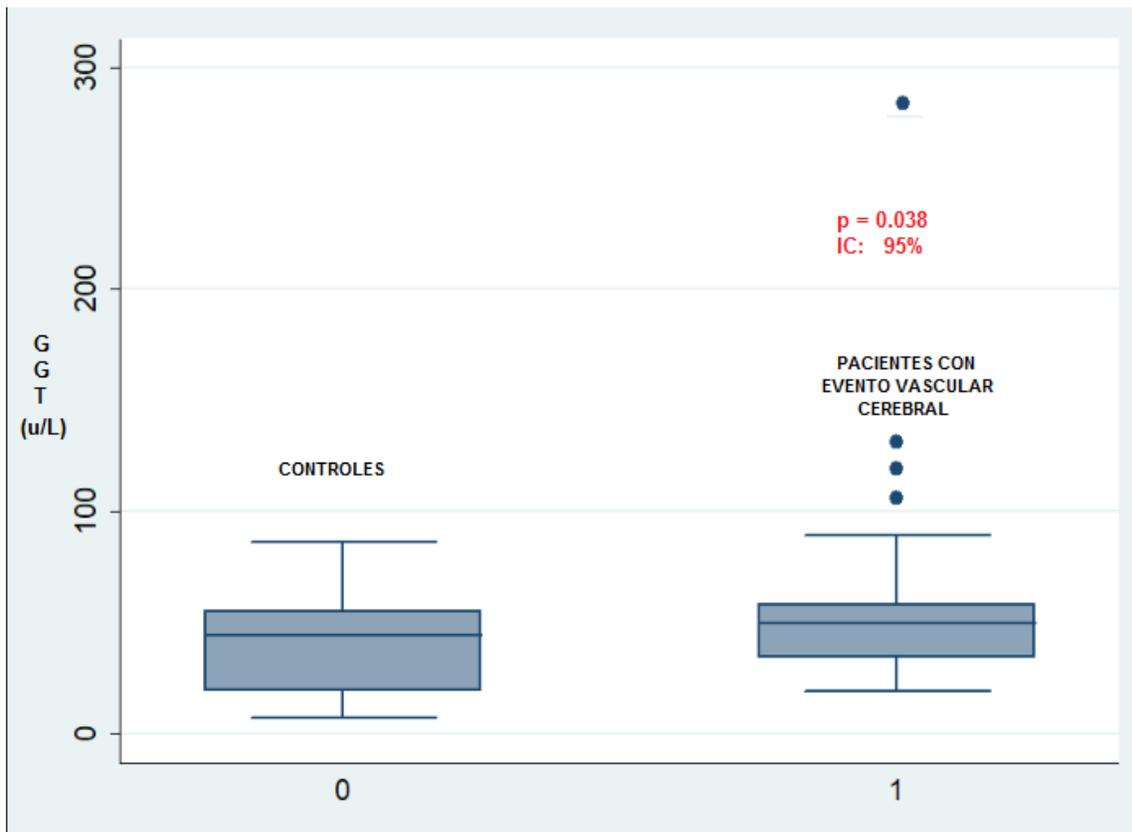
De acuerdo a nuestro análisis, los pacientes controles presentaron una concentración mayor de triglicéridos séricos en comparación con los pacientes con evento vascular cerebral tipo isquémico, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.04$). (GRÁFICO I)

PACIENTE	GÉNERO	EDAD	PESO	TALLA	COL. TOT.	HDL	TG	BT	GGT
1	F	49	68	1.58	236	54	206	0.4	16
2	F	57	75	1.55	180	33	150	1.9	10
3	M	66	70	1.48	241	38	142	0.8	24
4	F	48	60	1.6	212	47	102	1.2	19
5	M	56	76	1.59	156	29	172	1.4	18
6	M	54	49	1.41	167	37	107	1.7	22
7	F	86	82	1.64	193	42	191	0.6	8
8	F	96	82	1.66	146	32	151	0.9	45
9	F	68	68	1.65	78	40	151	1	38
10	M	55	64	1.58	203	36	145	1.7	78
11	M	79	79	1.62	189	27	192	1.5	55
12	M	69	64	1.56	146	55	111	0.9	28
13	M	75	70	1.61	170	61	210	1.8	46
14	F	63	59	1.47	186	39.4	295	0.7	58
15	M	77	70	1.65	212	43.7	144	1.1	86
16	M	66	62	1.5	132	47.4	303	0.7	75
17	F	61	82	1.69	245	42.5	207	1.1	44
18	M	71	96	1.58	216	52.8	111	1.2	38
19	F	68	70	1.65	165	32.2	145	0.8	55
20	M	76	68	1.45	189	34	120	0.6	11
21	F	79	50	1.5	120	41	215	1.3	45
22	F	55	58	1.45	187	36	115	0.9	98
23	M	62	58	1.42	199	15	201	0.6	25
24	F	71	72	1.55	164	40	156	1.1	46
25	M	82	78	1.55	201	22	115	1.9	63
26	M	64	70	1.58	176	59	115	1.3	55
27	F	79	87	1.8	96	41	146	0.9	86
28	M	49	80	1.72	178	61	198	1.6	45
29	M	58	88	1.7	196	35	153	0.8	76
30	F	80	84	1.55	79	32	182	0.5	15
31	F	67	79	1.6	146	39.5	155	0.9	9
32	M	53	82	1.65	96	28	178	0.75	7
33	F	66	70	1.52	189	34	165	0.6	46
34	F	59	82	1.5	138	45	192	0.7	55
35	M	73	92	1.71	210	32	176	1	36
36	F	75	65	1.65	156	37	206	1.1	47
37	M	86	72	1.7	176	40	156	1.5	19
38	M	58	82	1.67	416	55.4	304	1.2	20

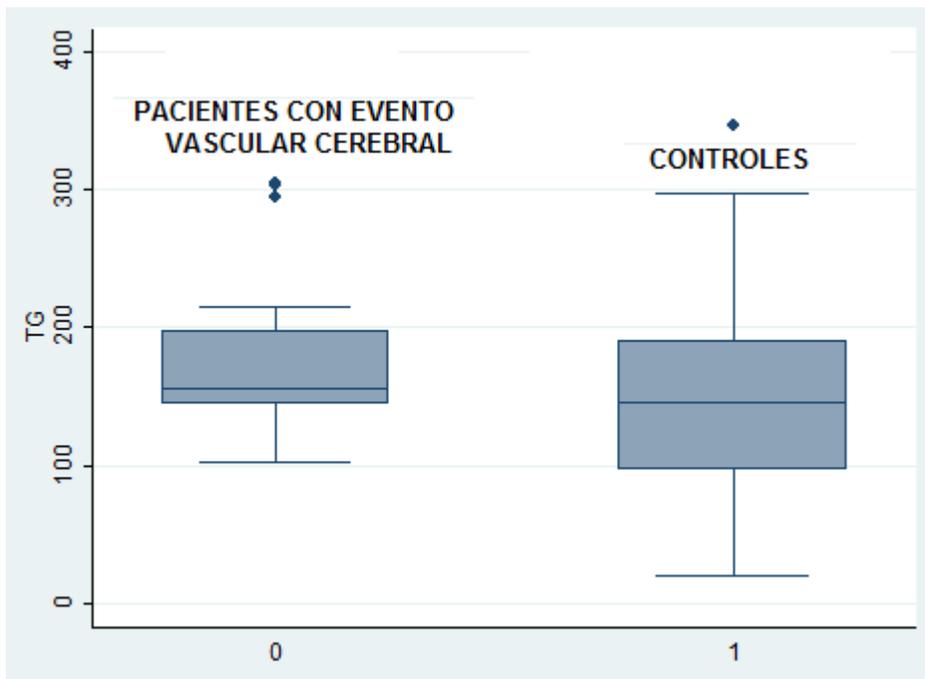
TABLA I. DATOS DEMOGRÁFICOS EN PACIENTES CON PATOLOGÍAS CRÓNICO-DEGENERATIVAS SIN EVENTO VASCULAR CEREBRAL

PACIENTE	GEN	EDAD	PESO	TALLA	COL	HDL	TG	BT	GGT	NIHSS	RANKIN	TOAST
1	F	73	60	1.58	236	54	206	0.4	12	15	4	1
2	M	54	70	1.55	130	43	68	1.9	74	1	0	1
3	F	67	70	1.48	241	48	346	0.8	21	27	0	1
4	F	78	50	1.50	191	47	95	1.2	12	30	5	1
5	M	79	86	1.69	180	29	160	1.4	27	7	0	1
6	F	77	48	1.40	162	37	107	1.7	15	18	2	2
7	F	63	80	1.58	229	42	191	0.6	10	2	1	1
8	M	73	82	1.66	158	32	151	0.9	24	17	4	1
9	M	71	68	1.65	244	49.3	151	1	32	10	1	1
10	M	63	63	1.66	203		81	1.7	121	19	2	1
11	M	76	76	1.6	154	27	90	1.5	12	16	2	1
12	F	70	66	1.51	177	55	20	0.9	32	4	1	1
13	M	70	50	1.55	170	61	97	1.8	48	13	4	1
14	F	85	52	1.47	186	39.4	295	0.7	217	24	2	2
15	M	62	70	1.65	207	43.7	144	1.1	55	20	1	1
16	F	84	62	1.5	132	47.4	63	0.7	50	9	5	1
17	M	78	82	1.69	213	42.5	207	1.1	62	18	5	1
18	F	69	96	1.58	216	52.8	111	1.2	70	2	1	1
19	F	53	70	1.65	124	32.2	145	0.8	55	4	2	1
20	F	83	68	1.45	166	34	119	0.6	9	22	5	1
21	F	84	50	1.5	120	41	96	1.3	25	0	0	1
22	F	57	58	1.45	202	36	194	0.9	106	3	2	1
23	F	63	58	1.42	130	15	146	0.6	18	12	0	1
24	F	70	72	1.55	155	40	165	1.1	23	14	1	1
25	F	42	78	1.55	221	22	298	1.9	119	17	0	1
26	F	60	70	1.58	212	59	190	1.3	32	15	0	1
27	F	58	87	1.8	201	41	179	0.9	20	5	0	1
28	M	63	80	1.72	253	61	84	1.6	27	8	2	1
29	M	55	88	1.7	235	35	157	0.8	31	1	1	1
30	F	60	84	1.55	182	52	180	0.5	19	5	2	1
31	M	65	79	1.6	156	39.5	166	0.9	9	14	1	1
32	M	59	62	1.65	98	28	98	0.75	42	6	2	1
33	F	72	70	1.52	115	34	115	0.6	19	4	0	2
34	F	65	82	1.5	208	45	82	0.7	24	6	1	1
35	M	77	92	1.71	115	32	114	1	73	12	0	3
36	F	64	65	1.65	189	37	115	1.1	55	8	2	1
37	F	55	72	1.55	245	40	214	1.5	42	12	2	2
38	M	82	82	1.67	318	55.4	198	1.2	89	4	0	1

TABLA II. DATOS DEMOGRÁFICOS EN PACIENTES CON PATOLOGÍAS CRÓNICO-DEGENERATIVAS CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL



GRÁFICA 1. ANÁLISIS ENTRE LA GAMMA-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA EN CASOS Y CONTROLES. COMO SE OBSERVA, EN LOS PACIENTES CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL, LA GGT MUESTRA CONCENTRACIONES MAYORES CON UNA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA



GRÁFICA 2. CONTRARIO A LO QUE PUDIERA ESPERARSE, EN NUESTRO UNIVERSO DE ESTUDIO, LOS PACIENTES CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL PRESENTARON MENORES CONCENTRACIONES DE TRIGLICÉRIDOS SÉRICOS EN COMPARACIÓN CON LOS CONTROLES.

DISCUSION

De acuerdo al estudio realizado y a los resultados presentados, pudimos corroborar que los niveles de gamma-glutamil transpeptidasa es mayor en los pacientes con evento vascular cerebral tipo isquémico, en comparación con pacientes con antecedentes crónico-degenerativos sin eventos cardiovasculares, en nuestra población estudiada, con una diferencia estadísticamente significativa, lo cual guarda lógica con los antecedentes teóricos presentados en este trabajo.

Sin embargo es importante dar por sentado las limitaciones de este estudio: Debido a que hay otras causas de elevación sérica de GGT (etilismo, daño hepático previo, lesión de las vías biliares intra o extra-hepáticas) es importante dar el peso adecuado de este biomarcador adaptándolo siempre a las situaciones particulares de cada paciente, así como su contexto clínico. Cabe mencionar que hicimos nuestro mayor esfuerzo para minimizar esos factores confusores, por medio de nuestros criterios de exclusión.

Sin lugar a dudas la GGT sérica es una herramienta útil como marcador indirecto de daño oxidativo y su importancia ha ido en incremento en los últimos años y como prueba de ello se pueden enunciar los múltiples trabajos e investigaciones publicados en este respecto, en países como Suecia, Finlandia, China e Inglaterra. influencia negativa sobre el endotelio y consecuentemente con la aparición de eventos isquémicos agudos (cardiacos o cerebrales).

CONCLUSIONES

Algo valioso de esta investigación, es que no se contaba con estudios clínicos realizados en México (o en Latinoamérica) para evaluar la asociación de la elevación de GGT sérica con evento vascular cerebral en la población general, por lo que los miembros de este trabajo esperamos que nuestro estudio sea un parteaguas en este respecto, ya que la GGT es un biomarcador barato, accesible en la mayoría de las unidades médicas de segundo y tercer nivel, así como con una metodología de medición sencilla y con resultados rápidos una vez que se solicita la prueba.

Las perspectivas es realizar mediciones de GGT en población general para verificar si su aumento guarda asociación con otras condiciones ya conocidas de riesgo cardiovascular, tales como la obesidad, el sedentarismo, los antecedentes heredofamiliares de eventos cardiovasculares, la dislipidemia, la hiperuricemia, entre otros. Por lo que alentamos el desarrollo de protocolos de investigación con este enfoque.

Algo curioso de nuestro estudio es que, contrario a lo que pudiera esperarse, los pacientes con evento vascular cerebral tipo isquémico presentaron niveles de triglicéridos menores que los pacientes controles, algunos de estos pacientes consumían ya estatinas y fibratos, por lo que sería interesante estudiar si los niveles de lípidos modificados farmacológicamente ejercen alguna interacción con la placa de ateroma en el contexto de estos pacientes.

RECOMENDACIONES

La GGT se encuentra en asociación a diversos factores correspondientes al síndrome metabólico y por lo tanto se presumía asociación con la aparición de eventos cardiovasculares, entre ellos la presencia de evento vascular cerebral isquémico, como un desenlace adverso de dicho síndrome. Nos abre el panorama a una búsqueda dirigida a mortalidad hospitalaria de pacientes, ya que la GGT es un biomarcador que se encuentra disponible en la gran mayoría de centros hospitalarios, es rentable, accesible. Así mismo en la literatura se han descrito cifras de GGT con capacidad de predecir mortalidad cardiovascular asociada a síndrome metabólico, por lo que se propone validar esta correlación para la consideración diagnóstica de tal síndrome y hacemos énfasis en darle la importancia adecuada a la GGT sérica como predictor y marcador indirecto de daño endotelial, más allá de su importancia en patologías hepáticas y de las vías biliares como ya es bien conocido.

Bibliografia

1. LDL oxidation: A potential mechanism in atherosclerosis. *J Invest Med* 1999; 47: 151-60.
2. Dominici S, Valentini M, Maellaro E, et al. Redox modulation of cell surface protein thiols in U937 lymphoma cells: The role of gamma-glutamyl transpeptidase-dependent H_2O_2 production and S-thiolation. *Free Radic Biol Med* 1999;27: 623-35
3. Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, et al. Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischaemia. *J Intern Med* 2000; 247: 449-56.
4. Meisinger C, Döring A, Schneider A, Löwel H, et al. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis*. 2006 Dec;189(2):297-302.
5. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA: Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: Analysis of the british Women's heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27: 2729-2735.
6. Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H: gamma Glutamyltransferase

predicts cardiovascular death among Japanese women. *Atherosclerosis*, 2007; 194: 498-504.

7. Shimizu, H. Imano, T. Ohira et al., "γ-glutamyltranspeptidase and incident stroke among Japanese men and women: the circulatory risk in communities study (CIRCS)," *Stroke*, vol. 41, no. 2, pp. 385–388, 2010
8. Yuanying Li, Hiroyasu Iso, Renzhe Cui, et al. Serum gamma-glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:000-000.
9. D. J. Kim, J. J. Noh, N. H. Cho et al., "Serum γ-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors," *Diabetic Medicine*, vol. 22, no. 9, pp. 1134–1140, 2005
10. D. Lee, R. Blomhoff, and D. R. Jacobs Jr., "Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress?" *Free Radical Research*, vol. 38, no. 6, pp. 535–539, 2004.
11. A. Paolicchi, G. Minotti, P. Tonarelli et al., "γ-Glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation: a potential mechanism in atherosclerosis," *Journal of Investigative Medicine*, vol. 47, no. 3, pp. 151–160, 1999
12. J. Yamada, H. Tomiyama, M. Yambe et al., "Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome," *Atherosclerosis*, vol. 189, no. 1, pp. 198–205, 2006.
13. E. Ikai, R. Honda, and Y. Yamada, "Serum gamma-glutamyl transpeptidase level and blood pressure in nondrinkers: A possible pathogenetic role of fatty liver in obesity-related hypertension," *Journal of Human Hypertension*, vol. 8, no. 2, pp. 95–100, 1994.
14. P. Jousilathi, E. Vartiainen, H. Alho, K. Poikolainen, and P. Sillanauke, "Opposite association of carbohydrate deficient transferrin and gamma-

glutamyltransferase with prevalent coronary heart disease,” *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, no. 7, pp. 295–301, 2002.

15. I. J. Perry, S. G. Wannamethee, and A. G. Shaper, “Prospective study of serum γ -glutamyltransferase and risk of NIDDM,” *Diabetes Care*, vol. 21, no. 5, pp. 732–737, 1998.
16. N. Nakanishi, K. Nishina, W. Li, M. Sato, K. Suzuki, and K. Tatara, “Serum γ -glutamyltransferase and development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men,” *Journal of Internal Medicine*, vol. 254, no. 3, pp. 287–295, 2003
17. E. Ruttmann, L. J. Brant, H. Concin, G. Diem, K. Rapp, and H. Ulmer, “ γ -glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: An epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults,” *Circulation*, vol. 112, no. 14, pp. 2130–2137, 2005.
18. D. H. Lee, D. R. Jacobs, M. Gross et al., “ γ -Glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study,” *Clinical Chemistry*, vol. 49, no. 8, pp. 1358–1366, 2003.
19. N. Gurbuzer, E. Gozke, Z.A. Basturk. Gamma-Glutamyl Transferase Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. Volume 2014, Article ID 170626.
20. D. D'Ambrosio, G. Gargiulo, D. Della-Morte et al., “Gamma-glutamyltransferase predicts functional impairment in elderly adults after ischemic stroke,” *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 61, no. 6, pp. 1040–1041, 2013.
21. P. Korantzopoulos, P. Tzimas, K. Kalantzi et al., “Association between serum gamma-glutamyltransferase and acute ischemic non-embolic stroke in elderly subjects,” *Archives of Medical Research*, vol. 40, no. 7, pp. 582–589, 2009.